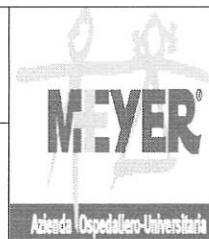


Associazione Italiana
Ematologia Oncologia Pediatrica

Verbale di riunione

GDL ISTIOCITOSI



Azienda Ospedaliero-Universitaria

Struttura	Aula incontri, A.O.U Meyer, Viale Pieraccini 24, Firenze
------------------	--

Data 12.10.2018	Ora inizio 10.00	Ora conclusione 16:30
---------------------------	----------------------------	---------------------------------

Convocati	Tutti i componenti del GdL
Presenti	Elena Sieni, AOU Meyer - Firenze Maria Luisa Coniglio, AOU Meyer - Firenze Claudio Favre, AOU Meyer - Firenze Filippo Fontani, AOU Meyer - Firenze Ebe Schiavo, AOU Meyer - Firenze Arturo Bonometti, San Matteo - Pavia Stefano Chiaravalli, INT - Milano Simona Gobbi, AOU Ospedali Riuniti - Ancona Stefania Gaspari, OPBG - Roma Fiorina Giona, Ematologia Sapienza - Roma Monica Cellini, Oncologia Pediatrica - Modena Fabiola Dell'Acqua, Fondazione MBBM S. Gerardo - Monza Paola Corti, Fondazione MBBM S. Gerardo - Monza Giada Biddeci, Oncologia Pediatrica - Padova Elena Mastrodicasa, AOS Maria della Misericordia - Perugia Virginia Vitale, Oncologia Pediatrica - Verona Fabio Timeus, Oncoematologia - Torino Carmela De Fusco, AORN Santobono-Pausilipon - Napoli Cetti Micalizzi, Gaslini - Genova

Ordine del giorno	• Rinnovo coordinamento GdL e nuovo regolamento AIEOP • LCH-IV • Studio europeo inibitori di BRAF • RICLa • Studio radiologico ICL • Studio ND-ICL • Casi clinici • Terapia standard • Casistica HLH • Studio HLH e PID • Chiusura dei lavori
--------------------------	---

Argomento 1: Rinnovo coordinamento GdL e nuovo regolamento AIEOP	Il nuovo regolamento AIEOP prevede la possibilità di rinnovo del coordinatore del GdL senza limiti temporali. In vista dell'elezione del coordinamento prevista per novembre 2018, la Dr.ssa Sieni
--	--

	chiede se qualcuno tra i presenti intende candidarsi (nessuno si propone) e si rende disponibile per il rinnovo della carica. I presenti all'unanimità appoggiano la candidatura della Dr.ssa Sieni. Secondo il nuovo regolamento AIEOP i componenti effettivi del GdL dovranno essere 6 (comitato scientifico) più 4 consulenti. Sarà il coordinatore, una volta eletto, a nominare i 10 membri del GdL. Secondo il parere della Dr.ssa Sieni saranno criteri fondamentali per la scelta: 1) il contributo agli studi in corso in termini di arruolamento e centralizzazione di materiale biologico; 2) la partecipazione attiva alle attività del GdL. A tal proposito, la Dr.ssa Sieni invita i presenti interessati a manifestare (anche privatamente) la propria volontà di rivestire un ruolo attivo nel gruppo. Si precisa che i ruoli all'interno dei protocolli e degli altri studi che si svolgono nell'ambito del GdL potranno essere attribuiti anche al di fuori dei membri effettivi del GdL. Inoltre, è volontà della Dr.ssa Sieni, qualora rieletta, continuare a svolgere riunioni annuali di aggiornamento scientifico aperte a tutti gli attuali componenti di GdL ovvero a tutti i potenziali interessati, fermo restando che come da regolamento sarà previsto un breve incontro annuale ristretto ai 10 membri effettivi che avrà essenzialmente lo scopo di definire le strategie del GdL e condividere le responsabilità del coordinamento.
--	---

Argomento 2: LCH-IV	Presentazione del nuovo emendamento v.1.5 del Febbraio 2018 che è attualmente in corso di approvazione presso il Centro coordinatore nazionale AOU A. Meyer: l'unica modifica sostanziale è relativa all'introduzione di <i>pulses</i> di prednisone in associazione a VCR e ARA-C nello strato II, dalla 10° alla 22° settimana di terapia, per far fronte alle frequenti reazioni febbrili e di ipersensibilità manifestate dai pazienti in studio. Attualmente lo studio è aperto in 23 nazioni al mondo e l'Italia è il primo paese in termini di arruolamento con un totale di 649 pazienti all'aggiornamento di Agosto 2018. Evidenziata la necessità di sviluppare ed investire nella ricerca di base nel nostro paese, proprio per la numerosità dei casi presenti. L'arruolamento complessivo dello studio è ancora nettamente al di sotto delle aspettative con tassi di randomizzazione in miglioramento rispetto allo scorso anno. Nell'ambito del congresso internazionale della Histiocyte Society (HS) che si svolgerà a fine Ottobre a Lisbona verranno discusse le strategie future dello studio. Discusse le problematiche di arruolamento dei pazienti relative alla tempistica per la randomizzazione e alla complessità del database. Rinnovata la disponibilità della Dr.ssa Sieni e collaboratori (Dr.ssa Trambusti) per il supporto nell'imput dei dati.
-------------------------------	--

Argomento 3: Studio europeo inibitori di BRAF	Attualmente gli unici studi pediatrici con inibitori delle MAPK aperti al mondo sono <i>basket trial</i>, non specifici dunque per ICL. Presentazione dei dati europei sull'utilizzo del Vemurafenib in bambini con malattia attiva refrattaria. 50 pazienti arruolati tra le 12 nazioni coinvolte. Outcomes: elevato tasso di risposta iniziale con remissione
---	---

	completa a 60 giorni nel 70% dei pazienti, a fronte di un elevato rischio di riattivazione pari a 79% e 83% rispettivamente a 6-12 mesi. Esiste una forte correlazione tra presenza di cfV600EBraf a 60 giorni e riattivazione alla sospensione del farmaco. L'eradicazione del clone mutato rimane una grossa problematica, anche dopo il trapianto di midollo o la terapia con MEK inibitori . Profilo di tossicità accettabile almeno per la durata (non superiore a 36 mesi) e le dosi (media 20 mg/kg/die) sperimentate nello studio. Attualmente il Vemurafenib è off-label ed è stato definito come <i>orphan drug</i> per le istiocitosi. Si condividono le raccomandazioni sull'utilizzo off-label del farmaco in età pediatrica: pazienti con interessamento di organi a rischio refrattari alla terapia di prima linea; pazienti senza interessamento di organi a rischio dopo fallimento di 2 linee terapeutiche; pazienti con malattia neurodegenerativa sintomatica (o pauci-sintomatica). Prerequisito essenziale per l'utilizzo del farmaco resta la presenza della mutazione somatica V600E di Braf. Si condivide altresì la necessità di raccogliere i dati relativi ai pazienti in trattamento in Italia centralizzando le informazioni al centro coordinatore del GdL.
--	--

Argomento 4: RICLa	Lo studio osservazionale retrospettivo e prospettico per i pazienti adulti e pediatrici affetti ICL (RICLa) è attualmente aperto all'arruolamento in tutti i centri che hanno ottenuto l'approvazione al CE. Sono arruolabili pazienti di ogni età con diagnosi di ICL dal 2000. Per una sottocoorte di pazienti che forniranno il consenso è prevista, inoltre, la raccolta centralizzata di campioni biologici presso il Laboratorio Istiocitosi del Meyer allo scopo di valutare il ruolo delle mutazioni somatiche dei geni della via MAPK, di eventuali altre mutazioni e di possibili bio-marcatori di malattia su sangue e urine. L'accesso al database AIEOP-CINECA dello studio avverrà tramite le password personali AIEOP. Si espone la procedura di input dei dati e ci si rende disponibili al supporto in caso di difficoltà. Si sollecitano i centri interessati che non hanno ancora provveduto a presentare lo studio al CE e tutti i centri aperti ad iniziare l'arruolamento. Si presentano i dati preliminari relativi ai 165 pazienti arruolati dal centro di Firenze. Dati preliminari dello studio biologico: sono stati raccolti 69 campioni lesionali in paraffina provenienti dai centri AIEOP: 66/69 analizzati di cui 30 V600E+. Messa a punto del metodo per la ricerca della mutazione V600E di Braf sul DNA circolante di plasma e urine come bio-marcatore di malattia. Discussi risultati dell'analisi del DNA circolante del primo paziente dello studio, a vari stadi della terapia con Vemurafenib. Seguita l'esposizione da parte della Dr.ssa Cellini della storia clinica del suddetto paziente. Prospettiva futura: effettuare la ricerca della mutazione su cellule target isolate tramite <i>cell sorting</i>.
--------------------------------------	---

Argomento 5: Studio radiologico LCH	Presentazione dei risultati dello studio prospettico volto a valutare la <i>diagnostic performance</i> della RM total body rispetto alla Rx total
---	--

	body (<i>reference standard</i>) per la stadiazione della ICL, svoltosi presso la AOU del Meyer. La RM total body risulta un metodo altamente sensibile e privo di radiazioni per valutare l'interessamento scheletrico all'esordio e appare superiore alla Rx total body nell'identificare lesioni vertebrali e dell'anca; permette inoltre di identificare localizzazioni extrascheletriche. Pertanto questi risultati supportano l'introduzione della RM total body nella stadiazione dei pazienti con ICL nei prossimi studi clinici. E' in corso la stesura di un progetto multicentrico con gli stessi obiettivi coordinato dal Dott Granata della radiologia del Gaslini.
Argomento 6: Studio ND-LCH	Si presentano i dati aggiornati sullo studio dei pazienti con ND-ICL in corso presso la AOU A. Meyer. Alla luce dei risultati dello studio Sieni et al. PlosOne 2015 già presentato gli scorsi anni, tutti i pazienti con lesioni a rischio per ND-ICL devono effettuare una RM encefalo possibilmente in 3Tesla e con spettroscopia. In caso di RM patologica sono indicati: visita neurologica completa di scala per atassia (S.A.R.A.) e indice di performance di Barthel + potenziali evocati somatosensoriali e acustici. Tali esami dovranno essere eseguiti secondo le indicazioni riportate nei materiali supplementari della suddetta pubblicazione e i dati centralizzati al centro coordinatore AOU A. Meyer. I pazienti provenienti da centri che non possiedono i requisiti per l'esecuzione di tali esami dovranno essere centralizzati. Il protocollo suddetto è risultato efficace nell'identificazione precoce e nel monitoraggio di 11 pazienti con ND-ICL trattati con Immunoglobuline ad alte dosi: 8 pazienti sono migliorati e 3 peggiorati in seguito a trattamento. Fattori associati al peggioramento sono risultati: maggiore tempo di esposizione alla malattia (ICL) misurato come differenza tra diagnosi di ICL e inizio terapia e <i>grading</i> 4 (severo) della RM all'inizio del trattamento. Ciò supporta l'indicazione alla valutazione precoce dei pazienti a rischio e all'inizio precoce del trattamento. Prospettiva futura: applicazione del protocollo diagnostico suddetto ai pazienti in trattamento con inibitori di Braf.
Argomento 7: Casi clinici	Esposizione di casi clinici da parte della Dott.ssa De Fusco (istiocitosi/tumore a cellule dendritiche indeterminato) e Dr.ssa Biddeci (ICL complessa con colangite sclerosante e recidiva SNC).
Argomento 8: Terapia standard: consensus statement della HS	Presentato il <i>consensus statement</i> prodotto dalla <i>steering committee</i> HLH della HS sul trattamento standard – etoposide bastato, al di fuori delle indicazioni specifiche del protocollo HLH-94 e 2004. Per i dettagli vedi Ehl S et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2018.
Argomento 9: Casistica HLH	Il database italiano conta ad oggi 1382 casi inviati per sospetta HLH. I 598 casi con criteri di HLH e studio genetico completo risultano così distribuiti: 314 FHL, 200 HLH non genetica, 84

	monoallelici. Dal confronto statistico dei dati clinici, funzionali e genetici dei 3 gruppi emerge che i pazienti con mutazioni monoalleliche presentano un esordio più tardivo, un difetto funzionale parziale e maggiore frequenza di comorbidità quando confrontati con i pazienti con FHL e un quadro clinico intermedio tra FHL e HLH non genetica. La presenza di varianti monoalleliche in un gene FHL-correlato sembra definire una condizione predisponente per HLH.
--	---

Argomento 10: Studio HLH e PID	Presentazione dei risultati dello studio HLH e PID (Dr.ssa Coniglio). Scopo del lavoro è quello di esplorare la presenza di mutazioni in geni correlati alle PID in pazienti con HLH selezionati da database nazionale. Un totale di 35 pazienti con HLH e studio funzionale non difettivo, a partire dal 2017, sono stati sottoposti a <i>target resequencing</i> per un pannello di geni correlati a PID + i geni FHL-correlati noti. Risultati: mutazioni in geni PID-correlati (n=15), mutazioni in geni PID e FHL correlati (n=8); mutazioni monoalleliche nei geni FHL-correlati (n=4); nessuna mutazione (n=8). In conclusione: 27/35 (77%) pazienti presentano mutazioni in uno o più geni (PID/FHL) e 24/27 (88%) pazienti presentano mutazioni in più di un gene. Ciò potrebbe suggerire un'aumentata suscettibilità a sviluppare HLH come risultato dell'attivazione di differenti <i>pathway</i> implicati nella disregolazione immunitaria e nell'infiammazione. Lo studio ha permesso di modificare la diagnosi finale in PID in 2 pazienti + 3 fortemente sospetti in corso di valutazione. Il presente lavoro è stato selezionato tra le 3 presentazioni migliori del al congresso HS Annual Meeting che si svolgerà nell'Ottobre del 2018 a Lisbona.
--	--

Principali abbreviazioni: ICL, istiocitosi a cellule di Langerhans; HLH, linfoistocitosi emofagocitica; FHL, linfoistocitosi emofagocitica familiare; PID, immunodeficienze primitive; ND-ICL, complicanza neurodegenerativa della ICL.

Il presente verbale viene inviato in formato digitale a tutti i componenti del GdL e alla segreteria AIEOP per assicurarne la diffusione e la conoscenza.

Data 12.10.18

Redatto da:

Filippo Fontani

Letto e approvato da:

Elena Sieni

